

Systemic Treatment of the Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)

서울대학교 의과대학 내과학교실

방 영 주 · 오 도 연

서 론

1940년대에는 Stout 등이 발표한대로 위장관에서 생기는 stromal tumor는 leiomyoma, leiomyosarcoma, leiomyoblastoma와 같은 이름에서도 알 수 있듯이 평활근에서 기원한 종양으로 간주되었고 이는 1960년대까지 지속되었다. 1970년대 초에 전자현미경이 도입되면서 이들 종양 중 일부만이 평활근으로의 분화를 보임이 밝혀졌고, 1980년대 초에 면역조직화학염색법이 도입되면서 이들 종양 중 많은 수가 평활근의 면역학적 특성을 보이지 않음이 밝혀져, Mazur와 Clark 등은 1983년에 stromal tumor라는 용어를 도입하게 되었다. 1990년대 초반까지 여전히 이들 종양의 기원에 대한 논란이 있어왔고, spindle cell과 epithelioid cell type 모두에서 CD34 immunopositivity가 있음이 알려져 GIST에서 좀더 신뢰할 수 있는 표지자로 여겨지게 되었다. 그러나 GIST의 60~70%만이 CD34를 나타내고, 또한 Schwann cell 종양이나 평활근 종양에서도 CD34가 양성으로 나오는 경우가 있었다. 이렇게 GIST의 기원에 대한 논란은 최근 이 종양이 kit를 발현함이 밝혀지면서 새로운 전기를 맞게 되었다. 즉, KIT immunoreactivity는 위장관의 간엽세포 중 'interstitial cell of Cajal'에서 종양이 기원했음을 의미한다. 따라서, 이제 GIST는 CD117 antigen으로 검출되는 KIT가 양성인 경우로 분류되게 되었다(Table 1). KIT는 proto-oncogene인 c-kit의 단백질 산물로 세포막에 존재하는 수용체로서 tyrosine kinase 활성을 가지고 있는데, GIST에서 c-kit의 gain-of-function mutation이 종종 일어나고, 활성화된 KIT signaling이 이 종양의 발생 및 진행에 매우 중요한 것으로 알려지게 되었다.

GIST의 치료에 있어서 유일한 근치적 치료는 수술적 절제이다. 위장관 내의 선암과는 달리 GIST는 림프절에 전이되는 경우가 드물기 때문에 림프절 절제술은 필요하지 않

다. 200명의 GIST 환자를 치료하고 전향적으로 추적 관찰한 MSKCC의 결과를 보면 전이가 없고 완전절제가 이루어졌던 80명의 환자에서 많은 수에서 재발을 하여 5년 생존율은 54%였다. 재발은 대부분 복강 내 파종이나 간 전이의 양상을 보였다. 특히 종양의 크기가 치유율에 중요한 예후 인자였는데 10 cm 이상의 종양인 경우는 완전절제가 이루어졌어도 5년 생존율이 20%에 불과하였다.

전이가 있거나 수술 후 재발한 GIST에 대한 치료성적은 매우 불량하였다. 그러나 최근 선택적인 tyrosine kinase 길항제인 STI-571 (imatinib mesylate, Gleevec, Glivec)이 GIST에 대하여 특효임이 알려지게 되면서 이 종양의 치료는 새로운 전기를 맞게 되었다. 저자는 전이성 GIST에 치료를 STI-571 도입 전과 도입 후로 나누어 살펴 보겠다.

Before STI-571

1) 전신적 항암화학요법

GIST에 대한 통상적으로 사용되는 항암제의 효과를 정확하게 결정짓기는 어려우나 대개 반응률이 10% 이하로 매우 저조하다. GIST가 평활근육종과 구분된 것이 최근의 일이고 그 동안 이루어진 대부분 임상시험은 복강 내 연조직 육종 전체를 대상으로 하였기 때문에 GIST의 항암제 감수성을 평가하는 일이 쉽지는 않다. 이전에 위장관 평활근육종으로 분류되었던 대부분의 종양들을 GIST라고 가정하고 이들 연구결과를 분석해보면 다양한 종류의 항암제에 의한 반응률은 0~15%로 극히 불량한 성적을 보이고 있다(Table 2). 일부 연구에서는 GIST를 평활근육종과 구분하여 전향적 연구를 시행하였는데, Mayo Clinic에서 시행된 연구에서는 dacarbazine, mitomycin C, doxorubicin, cisplatin의 복합화학요법을 시행했을 때, 평활근육종인 경우에는 반응율이 67%인 반면, GIST의 경우에는 4.8%에 불과하였다. 이렇듯이 GIST는 통상적인 항암제에 반응을 잘 하지 않기 때문에 어떤 특정 항암제를 이 종양의 표준치료로 추천할 수는 없다. GIST의 항암제에 대한 저항성은 이 종양에서 p-glycoprotein과 multidrug resistance protein이 높은 빈도로 발현되

책임저자 : 방영주, 서울시 종로구 연건동 28
서울대학교 의과대학 내과학교실, 110-744
Tel: 760-2390, Fax: 762-9662
E-mail: bangyj@plaza.snu.ac.kr

Table 1. Immunohistochemical schema for spindle cell tumors of the GI tract

	KIT	CD34	SMA*	Desmin	S-100
GIST	+	60~70%	30~40%	Very rare	5%
Smooth muscle tumor	-	10~15%	+	+	Rare
Schwannoma	-	+ (Antoni B)	-	-	+
Fibromatosis	Disputed	Rare	+	Rare	-

*SMA = smooth muscle actin

기 때문인 것으로 해석하기도 한다.

2) 복강내 항암화학요법

복강 내에 재발한 GIST의 경우, 수술적 절제 이후에 복강 내로 항암제를 넣는 복강 내 항암화학요법이 시도되어 왔는데, cisplatin과 doxorubicin을 사용하거나 또는 doxorubicin의 유도체인 mitoxantrone이 복강 내 조직에 빨리 부착되고 높은 국소농도를 보이는 성질이 있기 때문에 많이 선호되었다. 간 전이가 있는 경우에는 이러한 접근이 전체 생존에 영향을 주지는 못했지만 복강 내에만 국한된 병인 경우에는 복강 내로 mitoxantrone을 주입했을 때 재발까지의 평균 시간이 8개월에서 21개월로 향상되었다는 보고가 있어, 이러한 접근이 종양이 복강 내에 국한된 환자에서는 고려해 볼 수 있는 치료로 생각된다.

3) 간동맥 색전술

GIST는 과혈관형성 종양이기 때문에, 간 전이가 있는 GIST환자에서 간동맥 색전술은 매력적인 고식적 치료가 될 수 있다. 간 전이가 있는 GIST 환자 14명에게 cisplatin과 vinblastine을 이용한 간동맥 색전술을 시행했을 때, 10명의 환자에서 8~31개월까지 지속되는 부분관해를 보였다. 또 다른 연구에서는 cisplatin, doxorubicin, mitomycin C를 이용한 간동맥 색전술로 11명의 환자 중 부분관해 13%, 불변 69%의 반응을 보여주었다. 간동맥 색전술이 효과를 보이는 기전이 간 전이 부위로 항암제의 전달이 더 향상되기 때문인지 아니면 동맥혈 공급이 차단되기 때문인지는 명확하지 않다. 일부 연구자들은 항암제를 사용하지 않고 단지 동맥혈 공급을 차단하는 것만으로도 효과가 있다고 보고하고 있다.

After STI-571

1) Gleevec이란 무엇인가

1998년에 Hirota 등이 GIST 환자 5명에게서 c-kit proto-oncogene의 exon 11에 mutation이 있음을 발표하였는데, 그 결과 tyrosine kinase의 활성이 증가되는 gain-of-function mutation이었다. 따라서, KIT의 활성화가 GIST의 발생에 중요

Table 2. Response rates to chemotherapy in patients with meta-static GIST

Regimen	Partial response	
	N	N (%)
Doxorubicin+DTIC	43	3 (7%)
Doxorubicin+DTIC+/- Ifosfamide	60	10 (15%)
Doxorubicin+DTIC+Ifosfamide	11	3 (27%)
Ifosfamide+ VP-16	10	0 (0%)
Paclitaxel	15	1 (7%)
Gemcitabine	17	0 (0%)
Liposomal Doxorubicin	15	0 (0%)
Doxorubicin	12	0 (0%)
Doxorubicin or docetaxel	9	0 (0%)
High-dose Ifosfamide	26	NR (0~8%)
Epirubicin+Ifosfamide	13	0 (0%)
Various (e.g doxorubicin, gemcitabine)	40	4 (10%)
DTIC+MMC+Doxorubicin+CDDP	21	1 (5%)
Total	266	22 (8.3%)

한 과정일 것으로 생각하였고, KIT의 기능억제가 좋은 치료전략이 될 수 있을 것으로 예측하였다.

STI-571은 선택적인 tyrosine kinase 길항제로 bcr/abl, PDGFR, KIT의 tyrosine kinase 활성을 선택적으로 억제한다. STI-571은 bcr/abl 양성인 만성 골수성 백혈병에서 놀라운 효과가 있음이 밝혀져, 2000년 미국 FDA에서 만성 골수성 백혈병의 가속기 및 급성기에, 그리고 인터페론 치료에 실패한 만성기의 치료에 승인을 받게 되었다.

이러한 결과에 힘입어 STI-571을 GIST의 치료에 사용하고자 하는 임상시험이 빠르게 진행되었다.

2) GIST에 대한 in vitro study

Tuveson 등은 GIST에서의 STI-571의 효과를 알아보기 위하여, c-kit의 exon 11 (juxtamembrane domain)에 mutation이 있어 ligand인 stem cell factor가 없어도 KIT의 인산화가 일

Table 3. Response to STI-571 in patients with advanced GIST

Best response	400 mg (n=73)	600 mg (n=74)	Either dose (n=147)
Complete response	0	0	0
Partial response	36 (49.3%)	43 (58.1%)	79 (53.7%)
Stable disease	23 (31.5%)	18 (24.3%)	41 (27.9%)
Progressive disease	12 (16.4%)	8 (10.8%)	20 (13.6%)
Could not be evaluated	2 (2.7%)	5 (6.8%)	7 (4.8%)

어나는 GIST 세포주를 이용하여, STI-571을 투여하고 그 영향을 관찰하였다. 그 결과, STI-571 투여 1시간 안에 KIT의 인산화가 급격히 감소하였고, 9시간 뒤에는 완전히 없어졌다. 또한 0.1 mol/L의 STI-571 투여로 1일 안에 GIST세포의 증식이 억제되고 세포사멸이 일어남을 관찰하였다. 이 연구는 GIST 환자에서 STI-571이 치료효과를 발휘할 수 있음을 증명한 연구로서, 이후 임상시험을 시행하는데 중요한 이론적 근거를 마련해 주었다.

3) 첫번째 환자의 성공적 치료

STI-571을 이용한 GIST 환자의 치료는 2000년 2월 핀란드에서 시작되었다. 환자는 50세 여자로서 위와 복막에 생긴 GIST로 진단 받고, 수술을 받은 이후 수 차례 재발하여 이후 여러 번의 수술적 절제와 doxorubicin/infosfamide/dacarbazine을 이용한 7차례의 항암제 치료, 그리고 뒤이은 thalidomide, interferon- 등을 치료했으나 계속 진행되는 상황이었다. 환자의 종양은 c-kit 유전자 exon 11의 gain-of-function mutation이 있었다. STI-571 400 mg을 매일 경구 투여하였는데, 치료 시작 2주 후에 MRI상 41%의 종양 크기의 감소가 있었고, 6개월째에는 70%, 14개월 이후에는 80% 이상의 종양 크기의 감소가 있었다. 간 전이된 28개의 부위 중 6곳은 완전히 소실되었으며 새로운 병변은 발견되지 않았다. 치료 4주 후에 시행된 PET검사에서도 급격한 metabolic response를 보였고 순차적인 간 조직검사에서도 종양 세포가 섬유화 조직으로 대체된 것을 확인할 수 있었다.

4) 제1상 임상시험

van Oosterom 등은 GIST에서의 STI-571을 이용한 1상 임상시험을 진행하였는데, 36명의 GIST환자를 포함한 40명의 연부조직 육종환자에게 Glivec을 400 mg 하루 1회, 300 mg 하루 2회, 400 mg 하루 2회, 500 mg 하루 2회의 용량으로 투여하였을 때, 500 mg을 하루 2회 투여 받은 5명의 환자에서 grade 3의 오심, 구토, 부종, 발진의 용량 제한 독성을 보였다. 하루 800 mg 이하의 용량에서는 비슷한 부작용이 있었지만, 조절 가능한 정도였고 드물게 용량 조절이 필요하였다. 또한 만성 골수성 백혈병 환자의 경우에서 보였던 심한 골수 억제는 거의 보이지 않았다. 치료에 따른 반응을

살펴보면, GIST환자는 4명을 제외한 모든 환자에서 종양의 성장 억제를 보였는데, 19명에서는 부분관해, 6명에서는 20% 이상의 종양 크기의 감소 소견을 보였다. 임상적으로 증상이 있었던 27명 중 24명에서 증상의 호전을 보였다.

5) 제 2상 임상시험

이러한 1상 임상 시험결과를 토대로 Demetri 등은 무작위, 비맹검, 다기관 2상 임상시험을 시행하였다. 절제 불가능하거나 전이성 GIST 환자 147명을 대상으로 STI-571 400 mg과 600 mg군으로 배정하여 그 반응을 평가하였다. 그 결과는 Table 3과 같다. 전체 환자의 53.7%가 PR을, 27.9%가 SD를 보여주었고, PD가 13.6%였다. 반응을 보이는 데 까지 걸린 평균 시간은 13주였고, 46주 이상 반응은 지속되었으나 아직 반응지속시간의 중앙값에는 도달하지 못하였다. Fig. 1에서 보듯이 1년 생존율은 88%였고 중앙 생존값에는 아직 도달하지 못하였다. 400 mg과 600 mg은 그 효과면에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 부작용으로는 부종, 오심, 설사, 근육통, 피로감, 두통, 복통 등이었고 대개 경미한 정도였다. Grade 3, 4의 부작용은 21.1%에서 있었는데 가장 심각한 부작용은 5%에서 생겼던 장내 또는 복강내로의 출혈이었다.

6) GIST에서 보조요법으로서의 Glivec의 역할

전이성 GIST에서의 효과가 입증되었고, GIST가 수술적 절제 이후에 자주 재발한다는 점, 그리고 효과적인 항암제의 부재등의 이유로 GIST 환자에서 STI-571의 adjuvant role에 대한 평가가 진행 중이다. ACOSOG (American College of Surgeons Oncology Group)은 10 cm 크기, tumor rupture, multifocal tumor를 가진 고위험군의 GIST환자에서 완전절제 후에 STI-571 400 mg을 매일 1년간 사용하는 2상 임상시험을 진행 중이고, 또한 high-risk와 moderate-risk (> 3 cm) 환자를 대상으로 STI-571 400 mg을 1년간 사용하는 군과 위약을 사용하는 군으로 나누어 3상 임상시험을 진행 중이다.

또한 RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)에서는 neoadjuvant로 사용된 STI-571의 효과에 대한 2상 임상시험을 계획 중이다.

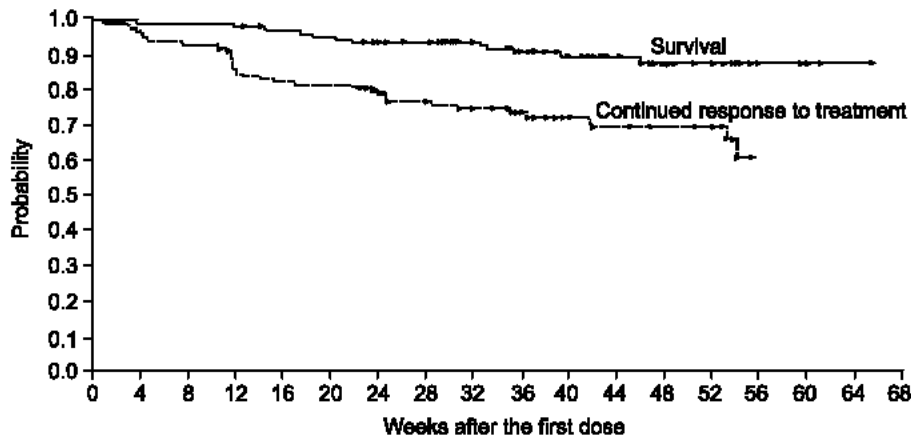


Fig. 1. Overall survival and time to treatment failure for all patients.

7) STI-571 사용에 있어 아직 해결되지 않은 점

KIT-activating mutation은 처음에는 juxtamembrane domain (exon 11)에서 생기는 것으로 보고되었지만 이후 extracellular (exon 9)나 intracellular (exon 13, 17) domain에서의 mutation이 보고되었다. c-kit의 exon 11 mutation은 약 57% 가량에서 발견되고 있고, exon 9와 exon 13의 mutation을 모두 포함하면 대략 85% 가량에서 mutation이 발견된다. 이러한 KIT mutation의 종류가 임상적 경과나, STI-571에 대한 반응을 예측하는 데에 중요하다고 보고된 바 있으나, 아직은 논란의 여지가 있어 단정적으로 말하기 어려운 상태이다.

앞으로의 전망

이제 STI-571은 절제 불가능하거나 전이성의 GIST에서 first-line treatment로 자리잡아가고 있는데, 이에 반응을 보이는 일부의 환자에서는 수술적 절제도 고려해 볼 수 있겠고, stable disease의 반응을 보이는 환자에서는 disease progression이 될 때까지 계속 STI-571을 사용할 수 있겠다. 또한 STI-571에 대해 반응하지 않는 경우에는 그 동안 사용되어왔던 고전적인 방법들, 즉, 간동맥 색전술이나 고식적인 외과적 절제술, 복강내 항암제 치료 등을 고려해 볼 수 있겠다. GIST에서 수술은 여전히 가장 주된 치료방법이지만, 수술 전 선행요법으로 또는 수술 후 보조요법으로 STI-571을 사용하여 더 나은 치료성적을 보일 수 있게 되리라 기대된다. 그러나 STI-571을 어느 정도의 용량으로 어느 기간 동안 사용해야 하는지, 그리고 c-kit mutation의 종류가 예후에 어떤 영향을 미치는지에 대해서는 아직 확립된 바 없어 향후 더 많은 연구가 필요하리라 여겨진다.

REFERENCES

- Demetri GD. Targeting c-kit mutation in solid tumors: Scientific rationale and novel therapeutic options. *Semin Oncol* 2001;28(5, Suppl 17):19-26.
- van Oosterom AT, Judson I, Verweil J, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421-1423.
- Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344:1052-1056.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of STI-571 in advanced gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2002;347:472-480
- Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, et al. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: Before and after STI-571. *Human Pathol* 2002;33:466-477.
- Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Human Pathol* 2002;33:459-465.
- Miettinen M, El-Rifai WM, Sobin LH, et al. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: A review. *Human Pathol* 2002;33:478-483.
- Plaat BEC, Hollema H, Molenaar WM, et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: Differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol* 2000;18:3211-3220.
- Andersson J, Sjogren H, Meis-Kindblom JM, et al. The complexity of KIT gene mutations and chromosome rearrangements and their clinical correlation in gastrointestinal stromal (pacemaker cell) tumors. *Am J Pathol* 2002;160:15-22.
- Longley BJ, Reguera MJ, Ma Y, et al. Classes of c-KIT ac-

- tivating mutations: proposed mechanisms of action and implications for disease classification and therapy. *Leuk Res* 2001;25:571-576.
11. Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, et al. Inhibition of kit tyrosine kinase activity: A novel molecular approach to the treatment of kit-positive malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20:1692-1703.
12. Tuveson DT, Fletcher CDM, Singer S, et al. STI-571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-kit oncoprotein: Biologic and clinical implications. *Oncogene* 2001;20:5054-5058.
-